

Tema broja
Main topic

Medicina 2003;39:26-31
UDK: 616.155.194

SIDEROPENIČNA ANEMIJA

IRON-DEFICIENCY ANEMIA

Mirjana Sever-Prebilić, Igor Prebilić, Duška Petranović, Antica Načinović-Duletić, Ivan Host

SAŽETAK

U članku je opisana dijagnostika i terapija sideropenične anemije koju često susrećemo u kliničkoj praksi, u velikoj mjeri uzrokovanu kroničnim krvarenjima i poremećajima u metabolizmu željeza. Nove dijagnostičke i evaluacijske metode u otkrivanju i praćenju tijekom bolesti uključene su u znane smjernice kako bismo potpomogli interdisciplinarnu bolničku i izvanbolničku obradu bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: sideropenična anemija, diferencijalna dijagnoza, smjernice

ABSTRACT

A description of the diagnostics and treatment options for the iron deficiency anemia has been given in this article. Iron deficiency anemia, frequently encountered in the clinical practice, is mainly caused by chronic hemorrhage and iron metabolism disorders. New diagnostic and evaluation methods for the successful management of the disease have been pointed out within known guidelines, in order to support interdisciplinary hospital and outpatient treatment of anemic patients.

KEY WORDS: iron-deficiency anemia, differential diagnosis, guidelines

UZROCI SIDEROPENIČNE ANEMIJE

Sideropenična anemija nastaje zbog manjka željeza, obično izazvanim kroničnim gubitkom krvi. Misli se da oko dvije milijarde ljudi, tj. jedna trećina svjetske populacije, ima manjak željeza pa sideropenična anemija spada u najčešće anemije. Uz kronični gubitak krvi kao vodeći uzrok u odraslih, sideropenija zna biti uzrokovana i povećanim potrebama za željezom, smanjenim unosom ili apsorpcijom ili nerazmjerom više navedenih parametara.

Česta je u djece koja u fazi brza rasta trebaju više željeza, u siromašnim populacijama u kojih su izvori željeza u hrani nedovoljni budući da su ugljikohidrati glavna komponenta njihove prehrane, te u žena svih dobi. Manjak željeza u mladih žena javlja se dvaput češće nego u muškaraca jer žene gube željezo menstruacijom, porođajem, dojenjem ili pojavom adenomioma koji pojačavaju menstrualna krvarenja. Manjak željeza javlja se češće u i dobrovoljnih davaoca krvi. Sideropenična anemija česta je u starijoj populaciji muškaraca i po-

stmenopauzalnih žena, a nastaje zbog kroničnih krvarenja, većinom iz probavnog trakta (tablica 1.).

Najčešće dobroćudne promjene koje uzrokuju sideropeničnu anemiju jesu hemoiroidi, peptički ulkus, hiatus hernija i stečene vaskularne anomalije kao angiodisplazije. Posljednje su česte u starijih ljudi, javljaju se u svim dijelovima probavnog trakta, najčešće u kolonu, a utvrđuju se endoskopski. Krvarenja iz probavnog trakta nastaju i kod divertikla ili dobroćudnih polipa kolona, a sideropenična anemija često prati ulcerozni kolitis ili Crohnovu bolest. Meckelov divertikul isto tako uzrokuje kronična krvarenja i sideropeničnu anemiju i teško se dijagnosticira. Uz peptički ulkus, kronični hemoragični gastritis uzrokovan *Helicobacter pylori*¹, do krvarenja u želucu može dovesti i kronična upotreba nesterooidnih antireumatika. Konačno, ne smijemo ni u jednom trenutku zaboraviti zloćudne tumore probavnog sustava u pacijenata koji se prezentiraju upravo simptomima sideropenične anemije nepoznata uzroka.²

I krvarenja iz respiratornog trakta mogu dovesti do manjka željeza. Često se radi o hemoptizama kod idiopatske plućne hemosideroze. Kronične upale ili tumori urinarnog trakta, koji se manifestiraju hematurijom, mogu isto biti uzrok sideropenične anemije. Hematurija može nastati i kod intravaskularne hemolize kada se kroničnom hemoglobinurijom i hemosiderinurijom gubi značajna količina željeza.³

Ustanova: Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Hematološki odjel

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Mirjana Sever-Prebilić, dr. med., Hematološki odjel Klinike za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka. Tel. 658 504, e-mail: prebilib@medri.hr

Tablica 1. Uzroci gubitka krvi

<p>Probavni trakt</p> <hr/> <p><i>Jednjak</i> Varices</p> <p><i>Želudac</i> Angiodysplasia Carcinoma Gastritis Helicobacter pylori Hemangioma Hiatus hernia Hypergastrinemia Leiomyoma Menetrier-ova bolest Hypertrophia mucosae Ulcus Varices</p> <p><i>Tanko crijevo</i> Aberantni pancreas Angiodysplasia Carcinoma Helminthiasis Intussuception Leiomyoma Meckle diverticulum Polypus</p>	<p>Enteritis regionalis Teleangiectasiae Ulcus Volvulus</p> <p><i>Colon</i> Amebiasis Angiodysplasia Carcinoma Diverticulum Hemangioma Polypus Teleangiectasia Colitis ulcerosa</p> <p><i>Rectum</i> Angiodysplasia Carcinoma Noduli haemorrhoidales Ulceracije</p> <p>Respiratorni trakt</p> <hr/> <p>Carcinoma Epistaxis Idiopatska plućna hemosideroza Infekcije Teleangiectasiae</p>	<p>Genitalni trakt</p> <hr/> <p>Adenomyoma Carcinoma Upalne bolesti Menstruacije/menorrhagiae</p> <p>Urinarni trakt</p> <hr/> <p>Hematuria Carcinoma Goodpasture sindrom Hemoglobinuria</p> <p>Phlebotomia</p> <hr/> <p>Davaoci krvi Nozokomijalne Terapeutske (kod polycythemia vera)</p> <p>Bilijarni trakt</p> <hr/> <p>Aberantni pancreas Carcinoma Cholelithiasis Intrahepatalna krvarenja Ruptura aneurizme Trauma</p>
--	---	--

Tim uzrocima treba pridodati i poremećaj apsorpcije željeza, najčešće prisutan nakon resekcije želuca ili duodenuma, kod bolesti jejunuma, malapsorpcijskim sindromima itd.

KLINIČKA SLIKA

Simptomi sideropenične anemije ovise o težini anemije i dobi bolesnika. Posljedica snižene koncentracije hemoglobina, neovisno o uzroku, jest hipoksija tkiva. Bolesnik osjeća umor, malaksalost, šum u ušima, glavobolju, gubitak koncentracije, nesanicu (hipoksija mozga), zatim lupanje srca, teško disanje, anginu pectoris, kao posljedice hipoksije srčanog mišića. U hipoksičnim mišićima potkoljenica javljaju se klaudikacije, a hipoksija sluznice probavnog trakta dovodi do gubitka apetita i mučnine. Česti su simptomi i žarenje jezika te otežano gutanje.

U fizikalnom pregledu dominira bljedoća kože i sluznica, dlanova i korijena noktiju koji znaju biti ispucani i udubljeni. Bjeloočnice poprimaju plavkastu nijansu, koža je suha, a kosa krhka. Na uglovima usana javljaju se ragade, jezik je gladak, crven. Bolesnik je tahikardan, nad prekordijem se čuje sistolički šum. Slezina može biti povećana u 10% bolesnika. Mogu se javiti i edemi stopala.

LABORATORIJSKI NALAZI

Najvažniji pokazatelj manjka željeza u tijelu je snižen feritin u serumu (Hb, broj eritrocita, eritrocitni pokazatelji, željezo u serumu i morfologija eritrocita mogu još biti u granicama normale). To potvrđuje i broj sideroblasta u koštanoj srži koja se boji pruskim plavilom.

Kako bolest napreduje, javljaju se anizocitoza, mikrocitoza, eliptocitoza, hipokromija, pad hemoglobina u krvi, smanjenje serumskog željeza i smanjena saturacija transferina (tablica 2.).

Tablica 2. Dijagnostičke pretrage kod sideropenične anemije

Anamneza i fizikalni nalaz
Kompletna krvna slika
Željezo u serumu, TIBC
Feritin u serumu
Receptor za transferin u serumu
Eritrocit zinc – protoporfirin
Okultna krvarenja u stolici
Razmaz periferne krvi
Rtg pluća
Punkcija koštane srži (bojenje na Fe)
Kolonoskopija

Morfologija eritrocita nije pouzdana u dijagnostici sideropenične anemije. Morfološke se promjene ne javljaju u ranoj fazi bolesti, a jednom prisutne – mikrocitoza i hipokromija mogu se naći i kod drugih poremećaja. Mikrocitozu često prati poikilocitoza i anizocitoza, a nekad i eliptocitoza. Anizocitoza se dokazuje pregledom krvnih razmaza ili izračunava kompjutorskim mjerenjem vrijednosti veličine eritrocita. Povišena vrijednost RDW-a (*red cell distribution width*) češće se nalazi u bolesnika sa sideropeničnom anemijom negoli kod talasemije.⁴

Eritrocitni indeksi

Automatskim analizatorima danas se određuje broj eritrocita, hemoglobin i MCV. MCHC (srednja korpuskularna koncentracija hemoglobina) obično je u granicama normale u bolesnika sa sideropeničnom anemijom, ako anemija nije jaka. Suprotno tome, MCV je najosjetljiviji pokazatelj sideropenične anemije pa je zajedno s MCH-om posebno značajan. Feritin u serumu odraz je količine željeza u skladištima. Povećan je kod kroničnih upalnih bolesti, malignoma i oštećenja jetre. Sukladno tome, feritin u serumu može biti u granicama normale u bolesnika koji istodobno imaju manjak željeza, ali uz reumatoidni artritis, hepatitis, Gaucherovu bolest, kroničnu limfocitnu leukemiju, te neke druge upalne ili maligne bolesti.⁵

Lažno povišena vrijednost feritina u serumu može se javiti nekoliko dana nakon uzimanja željeza *per os* ili nekoliko tjedana nakon parenteralne primjene željeznog dextrana. Kao pravilo, u dijagnostici sideropenične anemije može se uzeti vrijednost feritina u serumu 20 µg/L ili niža.⁵ Više vrijednosti serumskog feritina postaju dijagnostičke ako ih prati niski MCV, anemija ili koja kronična bolest.

Željezo u serumu, UIBC, i TIBC

Mjerenje koncentracije željeza u serumu, ukupne sposobnosti vezivanja željeza (TIBC) i postotka zasićenosti transferina često se koriste u dijagnostici sideropenične anemije. Međutim, rezultati ovise o fiziološkim varijacijama, popratnim upalnim bolestima i ranijem uzimanju željeza bilo *per os* ili parenteralno pa su stoga često unutar normalnih vrijednosti. Zbog toga ti parametri imaju ograničenu vrijednost u dijagnostici sideropenične anemije.⁶

Serumski transferinski receptor (sTfR)

Serumski transferinski receptor obično je povišen u sideropeničnoj anemiji i kroničnim stanjima kod kojih je hematopoeza živahna (hemolitičke anemije, talasemija, policitemija rubra vera, mijeloidna metaplazija i druge mijeloproliferativne bolesti kao i u sekundarnoj policitemiji).⁷ Snižen je u aplastičnoj anemiji i anemiji kronične bolesti.

Punkcija koštane srži

Pregled mikroskopskih preparata koštane srži bojenih

pruskim plavilom, još je uvijek najbolji test za utvrđivanje manjka željeza. U normalnoj koštanoj srži tom metodom dokazujemo sideroblaste (eritroblaste s jednim ili više zrnaca željeza oko jezgre). U sideropeničnoj anemiji nema sideroblasta niti hemosiderina u koštanoj srži. Ako nađemo samo hemosiderin bez sideroblasta, možemo zaključiti da se radi o kroničnoj upalnoj ili zloćudnoj bolesti. Bolesnik može imati sideropeničnu anemiju i paradoksalno normalno ili povišeno željezo u koštanoj srži. Uobičajeno je objašnjenje takva nalaza da je bolesnik primao injekcije željeznog dextrana koji se iskorištava vrlo sporo. U tom slučaju bolesnik može imati anemiju, hipokromiju, mikrocitozu, nisko željezo u serumu, nisku zasićenost transferina, niski feritin u serumu i normalno ili povišeno željezo u koštanoj srži. Takvi bolesnici vrlo brzo reagiraju na peroralnu terapiju željezom.

Leukociti i trombociti

Premda je broj leukocita i trombocita obično normalan, blaga leukocitopenija može se naći u 10% bolesnika sa sideropeničnom anemijom. Broj leukocita obično nije niži od $3 \times 10^9/L$.

Broj trombocita u perifernoj krvi obično je povišen u djece s manjkom željeza. U odraslih je obično normalan, iako može biti povišen ili snižen.

Drugi testovi

Eritrocitni cink protoporfirin (EZP-slobodni eritrocitni protoporfirin) koristan je probirni test u dijagnostici manjka željeza, osobito u pedijatriji. Taj je test povišen u bolesnika sa sideropeničnom anemijom i pri trovanju olovom, dok njegove normalne vrijednosti nalazimo primjerice u talasemiji. Test pomaže u dijagnostici mikrocitnih anemija, a metode njegova određivanja su jednostavne i brze.

RDW (*red distribution width*) označuje raspodjelu eritrocita po volumenu. Osjetljiv je pokazatelj anizocitoze i važan test u diferencijalnoj dijagnostici nekompliranog manjka željeza od nekomplirane talasemije. Vrijednosti testa povišene su u 90% bolesnika sa sideropeničnom anemijom,⁸ uz senzitivnost i specifičnost testa oko 50%. Kod povišenih vrijednosti može se zaključiti da je problem u eritropoezi, uz vjerojatnost da se radi o deficitu željeza od oko 1:1. U bolesnika koji nemaju anemiju ali imaju nisku koncentraciju feritina u serumu, RDW je obično normalan.

Feritin u serumu i sedimentacija

Kroničnu upalnu bolest (reumatoidni artritis) obično prati povišena sedimentacija i povišen feritin u serumu, no povišenje feritina znatno je manje ako postoji i sideropenična anemija. Ako je vrijednost feritina u serumu ispod 12 µg/L, postavlja se dijagnoza sideropenične anemije, a uz vrijednost serumskog feritina iznad 80 µg/L, isključuje se u svakom slučaju sideropenična anemija. Određivanje bilo SE ili CRP zajedno s feritinom u seru-

mu, važne su metode u diferencijalnoj dijagnostici kronične upalne bolesti od sideropenične anemije.⁹

Retikulocitni MCHC

U bolesnika koji su primali transfuzije krvi, korisno je protočnom citometrijom odrediti i ovaj parametar u dijagnostici sideropenične anemije, a preporučuje se i u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega na dijalizi. Praktična primjena ove metode vidi se u sljedećim situacijama:

- Ako nema anemije, parametri su uredni, ne treba pretraga.
- Niski MCV uz normalnu vrijednost Hb, normalnu ili povišenu vrijednost eritrocita:
==> treba odrediti feritin u serumu.
Ako je SF ispod 20 µ/L, radi se manjku željeza. Ako je SF uredan ili povišen, bolesnik ima talasemiju ili kroničnu bolest. Tada je potrebno učiniti elektroforezu hemoglobina. Ako je rezultat uredan, bolesnik ima kroničnu bolest ili alfa talasemiju.
- Anemija i mikrocitoza – dijagnoza sideropenične anemije se postavlja ako je SF ispod 20 µg/L.
- Anemija, mikrocitoza i SF iznad 20 µ/L.

Bolesnik može imati anemiju kronične bolesti, talasemiju ili sideropeničnu anemiju i kroničnu bolest. Ako je SF iznad 80 µ/L, ne radi se o sideropeničnoj anemiji. Potrebne su kliničke informacije. U slučaju da bolesnik ima kroničnu bolest kao reumatoidni artritis, treba učiniti punkciju koštane srži s bojenjem na željezo kako bi se isključio manjak željeza. Elektroforeza Hb potrebna je ako bolesnik nema kroničnu bolest ili pripada etničkoj grupi s većom učestalošću talasemije.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Anemija kronične bolesti

Anemija kronične bolesti često prati kronične upalne bolesti, primjerice reumatoidni artritis ili zloćudne bolesti. Mikrocitna je i teško ju je razlikovati od sideropenične anemije. Željezo u serumu je sniženo, kao i TIBC, za razliku od sideropenije kada je željezo sniženo, ali je TIBC povišen. Postotak saturacije transferina normalan je kod reumatoidnog artritisa, a snižen kod sideropenične anemije. Ako istodobno imamo i sideropeničnu anemiju i reumatoidni artritis, feritin u serumu može biti u granicama normale. Povišena sedimentacija eritrocita ili CRP sada postaju korisni u razlikovanju reumatoidnog artritisa od sideropenične anemije.⁹ U diferencijalnoj dijagnozi tih anemija korisno je učiniti i punkciju koštane srži te bojenje na željezo.

Talasemija

I talasemija i sideropenična anemija su hipokromne mikrocitne anemije. *Target cells* su češće u talasemiji, iako

se ne moraju vidjeti u krvnom razmazu, no mogu se naći i u bolesnika sa sideropeničnom anemijom. Broj eritrocita u perifernoj krvi u bolesnika s talasemijom obično je normalan ili povišen uz mikrocitozu.^{10,11} Kod sideropenične anemije mikrocitoza je praćena sniženim brojem eritrocita u perifernoj krvi. Prema tome, kod talasemije postoji mikrocitoza bez anemije, a kod sideropenije je to rijetkost. Određivanje Hb A₂ potvrđuje beta talasemiju. Ako gubitak željeza prati beta-talasemiju minor, Hb A₂ obično je normalan i dijagnoza talasemije se ne može postaviti dok se ne primijeni terapija željezom.

Ciroza jetre

Kronična bolest jetre (Laennecova ciroza) karakterizirana je prisutnošću makrocita i *target cells* u razmazu periferne krvi. Hipokromni makrociti ili mikrociti mogu predominirati u razmazu periferne krvi dovodeći do pogrešne dijagnoze manjka željeza. U bolesnika s kroničnom bolesti jetre feritin u serumu je normalan ili povišen te ovim testom možemo razlikovati nekomplikiranu cirozu jetre od nekomplikirane sideropenične anemije. Često, međutim, sideropenična anemija prati cirozu jetre zbog recidivirajućih krvarenja iz ezofagealnih variksa ili gastritisa. U takvim slučajevima feritin u serumu može biti lažno normalan ili povišen zbog njegova oslobađanja iz oštećenih hepatocita. Evaluacija skladišta željeza može se ustanoviti punkcijom koštane srži i bojenjem na željezo.

Kronična bolest bubrega

U razmazu periferne krvi bolesnika s kroničnom bolesti bubrega često nalazimo tzv. *burr cells* ili fragmentirane eritrocite. Hipokromna mikrocitoza može biti prisutna zbog kronične upalne bolesti bubrega ili zbog deficita željeza. Deficit željeza zbog kroničnih krvarenja često prati kroničnu bolest bubrega, no posebno bolesnike na izvantjelesnoj hemodijalizi. Razmaz periferne krvi, serumsko željezo i TIBC rijetko nam koriste u razlikovanju tih poremećaja. Feritin u serumu obično je lažno normalan. U tim slučajevima treba učiniti punkciju koštane srži s bojenjem na željezo.

Mijelodisplazije

U razmazu periferne krvi bolesnika s mijelodisplazijama često nalazimo hipokromiju i mikrocitozu. To se vidi u bolesnika s refrakternom anemijom i *ring* sideroblastima (RARS), kod koje su morfološke promjene u perifernoj krvi slične onima kod sideropenične anemije. Krvna je slika bolesnika s RARS-om dimorfna, prisutni su i normalni eritrociti i hipokromna mikrocitoza. Dimorfna krvna slika može se vidjeti i u bolesnika sa sideropeničnom anemijom ako je bolesnik primao transfuzije krvi. Mjerenjem serumskog feritina možemo razlikovati RARS od sideropenije jer je kod prve serumski feritin vrlo visok, a kod sideropenije nizak. Za potvrdu, i kod ove bolesti treba učiniti punkciju koštane srži s bojenjem na željezo.

Mijeloproliferativne bolesti

Mijeloproliferativne bolesti mogu simulirati sideropeniju. To se odnosi djelomično na policitemiju veru (PV), esencijalnu trombocitemiju (ET) i mijeloidnu metaplaziju. Kod policitemije vere i esencijalne trombocitemije često postoji mikrocitoza i hipokromija uz nisko željezo u serumu i odsutnost željeza u koštanoj srži. Sideropenija može nastati zbog spontanog krvarenja, a kod PV-a i zbog terapijskih venepunkcija. U nekih bolesnika s PV-om dolazi do kroničnih krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Prisutnost splenomegalije, neutrofilije, trombocitoze uz povećanu masu eritrocita upućuje na PV koji je maskiran sideropeničnom anemijom. Slično, ako broj trombocita u perifernoj krvi prijeđe $1000 \times 10^9/L$ u bolesnika sa sideropeničnom anemijom, treba pomisliti na ET kao primarni poremećaj. Rezerve željeza u koštanoj srži smanjene su u bolesnika s kroničnom granulocitnoj leukemijom i mijeloidnom metaplazijom, no mehanizam tih poremećaja nije jasan.

TERAPIJA SIDEROPENIČNE ANEMIJE

Princip terapije

1. Naći uzrok sideropenije

Najčešći uzroci kroničnih krvarenja prikazani su u tablici 1. Nekad je uzrok gubitka krvi jasan, no počesto i nije. U mladih žena najčešće su to jaka menstrualna krvarenja. Melena u anamnezi upućuje na krvarenje iz probavnog trakta. Dokazivanje okultnih krvarenja u stolici ne upućuje samo na krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, primjerice ako bolesnik ima hemoptize – okulta krvarenja u stolici mogu se u njega također dokazati. Pri određivanju mjesta krvarenja služimo se uglavnom rtg-pretragama (gornjeg probavnog trakta, kolona, tankog crijeva) i endoskopskim metodama (kolonoskopija, fibrogastroduodenoskopija). Da bi se lezija dokazala radiografski, mora biti veličine najmanje nekoliko milimetara u promjeru, zbog čega se mnoge lezije mogu radiografski previdjeti. To se osobito odnosi na arteriovenske anomalije (angiodisplazije) koje su najčešći uzrok krvarenja u starijih ljudi, a dokazuju se isključivo endoskopski.

2. Ukloniti uzrok sideropenije (npr. kirurška resekcija tumora, promjena dijeta u djece na mlijeku)

Kirurška terapija

Uzroci krvarenja, polipi, hemoroidi moraju se kirurški ukloniti. Za mnoge druge lezije kirurški zahvati nisu poželjni niti su izvedivi. To se posebno odnosi na promjene kod hereditarne hemoragične teleangiektazije i brojne angiodisplazije. Kod menoragije se može učiniti kiretaža ili krvarenje liječiti hormonskom terapijom. Ritjetko se mora razmotriti histerektomija. Ti dobroćudni, ali mukotrpni poremećaji najbolje se liječe dugotrajnom primjenom preparata željeza u optimalnoj dozi koja će nadoknaditi gubitak željeza krvarenjem.

3. Ordinirati nadomjesnu terapiju željezom određeno vrijeme

Peroralna terapija željezom

Željezo se može nadomjestiti oralno ili parenteralno. Za oralnu primjenu najčešće se upotrebljava željezo sulfat koji se dobro podnosi i vrlo je djelotvoran. Optimalna doza je 65 mg elementarnog željeza (ekvivalent 0,2 g ferosulfata) tri puta na dan između obroka. Terapiju treba započeti čim je postavljena dijagnoza, a treba trajati najmanje još 6 mjeseci nakon što je anemija korigirana kako bi se napunili depoi željeza. Ukupno trajanje terapije je obično 8 mjeseci. Ako se krvarenje nastavlja, nastavlja se i terapija.

Mali broj bolesnika na peroralnoj terapiji ima nuspojave koje se najčešće manifestiraju u obliku grčeva u trbuhu, opstipacije ili proljeva. U takvim je slučajevima obično dovoljno smanjiti dozu lijeka na jednu tabletu na dan i tegobe obično nestaju ili se znatno ublažavaju te se kasnijim povišenjem doze lijeka dodatne smetnje ne pojavljuju. Neki bolesnici ne podnose nikakve tablete pa se njima može željezo sulfat prepisati u obliku sirupa (2 čajne žlice 3 x na dan), no mora se znati da takvi preparati sadrže 32 mg Fe / 4mL. Tijekom terapije željezom treba upozoriti bolesnika da će mu stolica postati tamnozeleni i da pri uzimanju željeza u obliku sirupa može doći do obojenosti zubi.

Parenteralna terapija željezom

Željezo se može dati parenteralno bilo u obliku transfuzija ili željeznog dextransa. Indikacije za parenteralnu terapiju jesu:

- Bolesnik ne može ili ne želi primati peroralnu terapiju željezom u adekvatnoj dozi.
- Intestinalna malapsorpcija.
- Kontinuirano krvarenje iz lezije koja ne može ili ne će biti kirurški liječena i peroralna terapija nije dovoljna.

Davanjem željeza parenteralno očekuje se brz odgovor na terapiju, ali ubrzani odgovor nije racionalni cilj parenteralnog propisivanja Fe dekstrana.

Fe dextran

Preparat koji se primjenjuje parenteralno u terapiji sideropenične anemije je Fe dextran. Sadrži 50 mg željeza/ml u feri formi. Obično se daje intramuskularno.

Potrebna doza željeza za parenteralnu terapiju izračunava se prema sljedećoj formuli:

$$\text{deficit (Fe)} = (15,0 - \text{Hb}) \times \text{tjel. masa} \times 3.$$

Prije primjene Fe dekstrana, mora se provesti test preosjetljivosti.

U nuspojave parenteralne terapije Fe dektranom ubrajaju se otekline na mjestu injekcije, artralgijske, temperatura koja se može javiti nekoliko sati ili dana nakon injekcije, pri čemu se obično javi leukocitoza (neutrofilija). Javljaju se urtikarije, generalizirana limfadenopatija, splenomegalija, a bilježi se i aseptički meningitis.³ Najveći je problem ipak anafilaktički šok. Tijekom ove

terapije, bolesnicima s reumatoidnim artritisom može se pogoršati bolest, a u literaturi je opisano i nekoliko slučajeva nastanka sarkoma na mjestu injekcije Fe dextrana u ljudi i eksperimentalnih životinja.

Nepravilna primjena Fe dekstrana u bolesnika s mikrocitnom anemijom koja nije uzrokovana deficitom željeza (talasemija, ili sideroblastična anemija), može dovesti do *hemokromatoze*.

Transfuzije

Transfuzije su indicirane u jako anemičnih bolesnika u kojih postoji opasnost od ishemije mozga, srca, bubrega ili drugih vitalnih organa. Transfuzije eritrocita treba davati oprezno, usporeno kako bi se izbjegla kardijalna dekompenzacija i plućni edem. U rizike transfuzija ubrajaju se transmisija ozbiljnih i katkad smrtonosnih bolesti kao što je hepatitis, AIDS i CMV infekcija, zatim hemolitičke reakcije, renalna insuficijencija i smrt.

4. Evaluirati odgovor na terapiju

Odgovor na terapiju

Brzina odgovora na terapiju željezom ne ovisi o načinu davanja već o adekvatnoj dozi i odgovoru koštane srži. Oralna terapija željezom je optimalna, odgovor na terapiju jednako je brz kao i kod primjene parenteralne terapije Fe dextrana. Deficit Hb može se korigirati potpuno za 8 tjedana. Pritom mladi ljudi brže reagiraju na terapiju od starijih.

Nekad bolesnici ne reagiraju na terapiju onako kao što bismo očekivali. Takvi slučajevi zahtijevaju reevaluaciju. Tada si postavljamo sljedeća pitanja:

1. Je li krvarenje kontrolirano?
2. Uzima li bolesnik lijek u adekvatnoj dozi?
3. Postoji li intestinalna malapsorpcija?
4. Je li problem kompliciraniji, upalni ili neoplastički koji je odgovoran na zakašnjeni odgovor na terapiju željezom.
5. Je li dijagnoza sideropenije točna?

Neki bolesnici slabo reagiraju na Fe dextran jer se sporo mobilizira s mjesta injekcije ili ga makrofagi iz koštane srži kataboliziraju sporo pa je i stvaranje normoblasta sporo.

Često takvi bolesnici imaju obilno željezo u koštanoj srži, ali nisku koncentraciju feritina u serumu i mikroci-tozu. Većina njih brzo reagira na oralnu terapiju željezom.

ZAKLJUČAK

Naveden je kraći pregled općih aspekata i poneki specifičan aspekt dijagnostike i terapije sideropeničnih anemija. U otkrivanju i liječenju sideropenične anemije težnju treba prebaciti na detaljnu diferencijalno dijagnostičku obradu ove bolesti, čime ne samo da možemo ispravno i sa sigurnošću pristupiti liječenju sideropenije, već i dijagnostici i terapiji podležćih bolesti i stanja. Terapiju treba kontrolirano provoditi peroralnim željezom ne samo do nestanka simptoma, već do trenutka punjenja rezervi, a praćenje uspješnosti liječenja temelji se na istim kliničkim i laboratorijskim parametrima kao i dijagnostika.

LITERATURA

1. Annibale B, Marignani M, Monarca B, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999; 131:668-678.
2. Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. *Am J Med* 1964;37:62-70.
3. Fairbanks VF. Iron - deficiency Anemia. In: *Manual of Clinical Hematology*, 3th ed., 2002:17-39.
4. Cesana BM, Maiolo AT, Gidiuli R, et al. Relevance of red cell distribution width (RDW) in the differential diagnosis of microcytic anemias. *Clin Lab Haematol* 1991;13:141-151.
5. Coenen JL, van Diejen -Visser MP, van Pelt J, et al. Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in anemia of chronic disease. *Clin Chem* 1991;37:560-563.
6. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al., eds. *Williams' hematology*, 6th ed., 2001:295-304.
7. Punnonen K, et al. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-1057.
8. van Zeben D, et al. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. *Eur J Haematol* 1990;44:106-109.
9. Vreugdenhil G, Baltus CA, van Eijk HG, et al. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron-deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1990;29:105-110.
10. Witte DL. Laboratory tests to confirm or exclude iron deficiency. *Lab Med* 1985;16:671.
11. Johnson CS, Teggs C, Beutler E. Thalassemia minor: routine erythrocyte measurements and differentiation from iron deficiency. *Am J Clin Pathol* 1983;80:31-36.

zanimljivosti...

Preliminarna istraživanja kazuju da stres i anksioznost u trudnica mogu izazvati promjene u razvoju fetusa u smislu promjene frekvencije srca i alteracija fetalnog ponašanja. Dosadašnje studije usredotočile su se na praćenje srčane frekvencije i korelaciju s psihološkim testovima, krvnim tlakom, srčanom i frekvencijom disanja majke, no 4-dimenzionalni ultrazvuk mogao bi donijeti novosti u praćenju ponašanja fetusa (Developmental and Behavioral Pediatrics 2003;24:1-7).